

# 心率变异性与扩大的血管周围间隙脑部分布的关系

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0638

周东杨 陈静 路畅 白宏英\*

基金项目：河南省医学科技攻关计划项目（项目编号：LHGJ20210423）

450000 河南省郑州市，郑州大学第二附属医院神经内科

\*通信作者：白宏英，教授，主任医师；E-mail: hybai@126.com

**【摘要】 背景** 扩大的血管周围间隙（EPVS）与认知功能障碍、情感障碍、脑卒中及卒中后不良结局等密切相关，尽早发现并给予处理极为重要。**目的** 探讨心率变异性（HRV）与EPVS脑部分布之间的关系。**方法** 收集2020-2022年在郑州大学第二附属医院神经内科住院治疗并完成24h动态心电图监测和脑部核磁共振（MRI）的患者为研究对象进行分析。评估患者EPVS负荷，根据EPVS分数对基底节区EPVS（BG-EPVS）及半卵圆中心EPVS（CS-EPVS）严重程度进行分组，BG-EPVS分为3组，轻度组（Potter评分1分，126例），中度组（Potter评分2分，46例），重度组（Potter评分3~4分，27例）；CS-EPVS分为3组，轻度组（Potter评分1分，131例），中度组（Potter评分2分，45例），重度组（Potter评分3~4分，23例）。根据BG-EPVS与CS-EPVS数量划分EPVS优势模型，模型1=BG>CS（119例），模型2=BG=CS（20例），模型3=BG<CS（60例）。比较各组间一般资料与HRV参数。**结果** 轻度BG-EPVS组年龄低于重度BG-EPVS组（ $P<0.05$ ）。重度BG-EPVS组目标区间内正常间隔连续差的均方根（rMMSD）和总功率（TP）低于轻度BG-EPVS组（ $P<0.05$ ）。校正混杂因素后的多元Logistic回归分析显示，rMMSD是BG-EPVS的独立影响因素（ $P=0.002$ ），rMMSD是EPVS优势模型的独立影响因素（ $P=0.003$ ）。Spearman相关分析显示，HRV参数中的rMMSD、TP及大于50ms的相邻正常间隔的百分比（PNN50）与BG-EPVS严重程度负相关（ $P<0.05$ ）。目标区间内每5分钟正常间隔标准差的平均值（SDNNindex）及rMMSD与EPVS优势模型呈正相关（ $P<0.05$ ）。**结论** rMMSD下降提示自主神经系统失衡，可能引起血脑屏障破坏或脑中代谢废物清除减少，参与BG-EPVS形成的病理生理学机制。

**【关键词】** 扩大的血管周围间隙；基底节区；心率变异性；脑小血管病；自主神经系统

**Relationship between heart rate variability and brain distribution of enlarged perivascular space**

ZHOU Dongyang, CHEN Jing, LU Chang, BAI Hongying\*

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

\*Corresponding author: BAI Hongying, Professor, Chief physician; E-mail: hybai@126.com

**【Abstract】 Background** The enlarged perivascular space (EPVS) is closely related to cognitive dysfunction, affective disorder, stroke and adverse outcomes after stroke. Early detection and treatment are extremely important. **Objective** To investigate the relationship between heart rate variability (HRV) and the brain distribution of EPVS. **Methods** Patients who underwent 24-hour dynamic electrocardiogram monitoring and brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to May 2022 were collected and analyzed. Patients' EPVS load was assessed. The severity of basal ganglia area EPVS (BG-EPVS) and centrum semiovale EPVS (CS-EPVS) were grouped according to EPVS scores. BG-EPVS was divided into 3 groups, mild group (Potter score was 1, 126 cases), moderate group (Potter score was 2, 46 cases), severe group (Potter score was 3~4, 27 cases). CS-EPVS was divided into 3 groups, mild group (Potter score was 1, 131 cases), moderate group (Potter score was 2, 45 cases), severe group (Potter score was 3~4, 23 cases). The dominance model was divided according to the number of BG-EPVS and CS-EPVS, model 1 = BG > CS (119 cases), model 2 = BG = CS (20 cases), model 3 = BG < CS (60 cases). The general data and HRV parameters were compared among groups. **Results**

The age in the mild BG-EPVS group was lower than in the severe BG-EPVS group ( $P < 0.05$ ). The root mean square of successive differences of Normal-Normal (NN) intervals for period of interest (rMSSD) and total power (TP) in the severe BG-EPVS group were lower than in the mild BG-EPVS group ( $P < 0.05$ ). Multiple Logistic regression analysis after correction for confounders showed that rMMSD was an independent influence on BG-EPVS ( $P=0.002$ ), and rMMSD was an independent influence on the dominance model ( $P=0.003$ ). Spearman correlation analysis showed that rMMSD, TP, and percentage of adjacent NN intervals larger than 50ms (PNN50) were negatively correlated with BG-EPVS severity ( $P < 0.05$ ). Average of NN intervals standard deviation every 5 minutes standard deviation for period of interest (SDNNindex) and rMMSD were positively correlated with the EPVS dominance model ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The decrease of rMMSD suggests that the imbalance of autonomic nervous system may lead to the destruction of blood-brain barrier or the decrease of brain metabolic waste clearance, and participate in the pathophysiology of BG-EPVS formation.

**【Key words】** Enlarged perivascular space; Basal ganglia area; Heart rate variability; Cerebral small vessel disease; Autonomic nervous system

随着老龄化进程的加剧及磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术的发展, 扩大的血管周围间隙 (enlarged perivascular space, EPVS) 被人们更多的观测到<sup>[1]</sup>。血管周围间隙是围绕穿透小动脉和小静脉的充满间质液的空腔, 是脑内间质液和溶质的重要引流管道, 当其因各种生理和 (或) 病理原因扩大即形成EPVS<sup>[2]</sup>。在最近的研究中, EPVS被认为是脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 的一种早期影像学表现<sup>[3]</sup>, 其常出现在基底节区及半卵圆中心, 在海马和中脑也可观测到<sup>[4]</sup>。研究发现, EPVS与认知功能障碍<sup>[5-6]</sup>、情感障碍<sup>[7-8]</sup>、脑卒中<sup>[9]</sup>及卒中后不良结局<sup>[10]</sup>等密切相关, 但EPVS的危险因素及起源尚未完全明确。

最近的研究发现心率变异性 (heart rate variability, HRV) 与脑血管事件的发生风险及其预后相关<sup>[11-12]</sup>, HRV是一种无创的监测指标, 已成为一个重要的和公认的评估自主神经功能工具。近年来有研究探讨HRV与脑小血管病标志物中腔隙、脑白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH) 等的关系<sup>[13-14]</sup>, 然而作为CSVD主要标志物之一的EPVS与HRV的关系目前仍不清楚。先前的研究表明, 基底节区EPVS (basal ganglia area EPVS, BG-EPVS) 与CSVD其他影像学特征 (如WMH、腔隙等) 密切相关, 并被认为是血压相关性动脉疾病的标志<sup>[15-16]</sup>, 而半卵圆中心EPVS (centrum semiovale EPVS, CS-EPVS) 在脑淀粉样病患者中检出率更高, 且与脑叶微出血及铁沉积有关<sup>[16-18]</sup>, 这提示基底节区及半卵圆中心的EPVS可能具有不同的起源。因自主神经功能紊乱可引起血压及血流动力学等一系列变化<sup>[19]</sup>, 所以本研究假设相较于CS-EPVS, 自主神经功能紊乱与BG-EPVS更相关, 且在BG-EPVS负荷大于CS-EPVS负荷的优势模型中起到作用<sup>[16,20]</sup>, 并对该假设进行检验, 以期能进一步揭示不同脑区EPVS的发病机制, 并为其防治提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 入组患者 回顾性分析2020-2022年在郑州大学第二附属医院神经内科住院治疗并完成24h动态心电图监测的患者, 最终纳入199例。所有研究对象或其授权人均签署知情同意书。其中包括男性105例 (52.8%), 女94例 (47.2%), 平均年龄为 (63.2±11.6) 岁。纳入标准: (1) 年龄≥35岁; (2) 接受3.0-T头颅MRI; (3) 完善颅内血管检查 (如颈部血管超声或经颅多普勒超声等)。排除标准: (1) EPVS评估困难; (2) 血管检查提示颅内和 (或) 颅外大血管狭窄大于50%; (3) 头颅MRI提示存在既往或急性期脑血管病 (如缺血性脑梗死且直径大于20mm、脑出血或蛛网膜下腔出血); (4) 已患有诊断明确的神经系统变性疾病, 如帕金森病、多系统萎缩等; (5) 入院时安装心脏起搏器和 (或) 合并严重的基础心脏病, 如心肌病、心力衰竭、心肌梗死、心律失常等可能影响HRV的疾病; (6) 存在体温异常、感染等; (7) 进行HRV监测前服用过如β受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类药物、阿托品等可能影响自主神经功能的药物。本研究已获得郑州大学第二附属医院伦理委员会批准 (2022193)。

### 1.2 方法

1.2.1 一般资料采集 本研究为临床回顾性分析。采集纳入患者的基线资料, 包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史, 询问其高血压病、糖尿病等基础疾病病史。收集实验室检查指标: 同型半胱氨酸、小而密低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。

1.2.2 HRV参数分析 所有研究对象均使用迪姆软件 (DMS300-4A) 12导联动态心电图记录仪行长程HRV (>18小时) 监测, 收集HRV数据, 并由1名对患者MRI数据及临床资料不知情心电图专科医师对数据进行审核。监测期间避免如吸烟、饮酒、情绪强烈起伏等可能干扰HRV的活动。HRV有以下指标: 频域: 低频功率 (low frequency power, LF)、高频功率 (high frequency power, HF)、总功率 (total power, TP) 和LF与HF的比值 (LF/HF); 时域: 各正常间隔的标准差 (standard deviation, SD) (SD of Normal-Normal (NN) intervals, SDNN)、目标区间内NN间隔连续差的均方根 (root mean square of successive differences of NN

intervals for period of interest, rMSSD)、目标区间内每5分钟NN间隔均值的SD (SD of the mean of NN intervals every 5 minutes for period of interest, SDANN)、大于50ms的相邻NN间隔的百分比 (percentage of adjacent NN intervals larger than 50ms, PNN50)、目标区间内每5分钟NN间隔SD的平均值 (average of NN intervals SD every 5 minutes for period of interest, SDNNindex) ;

1.2.3 脑部影像学评价及分组 根据广泛接受的标准,在一台3.0-T MRI扫描仪(德国西门子Skyra)上进行脑部MRI的扫描,脑部不同区域EPVS严重程度的评估由两位影像科医师分别进行,当出现分歧时讨论后取得共识。EPVS的识别:EPVS主要由轴位T1加权成像、T2加权成像、FLAIR等序列进行识别,其具体表现为:与血管走行相一致,形状呈线样、圆形或卵圆形,与脑脊液信号相一致,T2加权成像呈高信号且FLAIR序列成像无高信号影环绕,T1加权成像及FLAIR序列呈低信号影,无对比剂增强与占位效应,边界清晰且光滑,直径<3 mm。EPVS的量化:采用经过验证的Potter视觉半定量评估法<sup>[9]</sup>,分别对两个半球进行评分,然后使用得分较高的半球,对于BG-EPVS和CS-EPVS,EPVS评分1分=1~10个、2分=11~20个、3分=21~40个和 4分>40个。后根据EPVS分数进行分组,BG-EPVS分为3组,1分为轻度组(126例),2分为中度组(46例),3分、4分为重度组(27例); CS-EPVS分为3组,1分为轻度组(131例),2分为中度组(45例),3分、4分重度组(23例)。根据BG-EPVS与CS-EPVS数量划分优势模型<sup>[16,20]</sup>,模型1=BG>CS(119例),模型2=BG=CS(20例),模型3=BG<CS(60例)。

1.2.4 统计学分析 分类变量以百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。连续的、正态分布的数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,非参数数据用M(QR)描述。单因素ANOVA分析或Kruskal-Wallis H检验被用于连续变量的多组间比较,SNK-q检验被用于组间两两比较。将单因素分析中有统计学意义的HRV指标采用多元Logistic回归分析以探讨EPVS严重程度及优势模型的独立影响因素。Spearman相关性分析探讨HRV参数与EPVS的相关性。。统计分析使用SPSS软件26.0版本进行。统计学显著性设定为 $P<0.05$

2 结果

2.1 EPVS严重程度的一般资料、HRV参数比较 BG-EPVS:3组间年龄比较,轻度BG-EPVS组年龄低于重度BG-EPVS组( $P<0.05$ )。BG-EPVS3组间rMMSD、TP比较有统计学差异( $P<0.05$ ),重度BG-EPVS组rMMSD、TP低于轻度BG-EPVS组( $P<0.05$ )。BG-EPVS3组间SDNN、SDANNindex、SDNNindex、PNN50、LF、HF及LF/HF比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CS-EPVS:3组低密度脂蛋白比较,轻度CS-EPVS组低密度脂蛋白低于中度CS-EPVS组( $P<0.05$ ),3组间是否有吸烟史差异有统计学差异( $P<0.05$ )。CS-EPVS3组间SDNN、SDANNindex、SDNNindex、rMMSD、PNN50、TP、LF、HF及LF/HF比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。BG-EPVS与CS-EPVS各组间性别、高血压病史、糖尿病病史、饮酒史、除低密度脂蛋白外的实验室检查指标比较,无统计学差异( $P>0.05$ ),见表1。

表 1 EPVS 严重程度一般资料、HRV 参数比较

Table 1 Comparison of general information of EPVS severity and HRV parameters

项目	BG-EPVS					CS-EPVS				
	轻度组 126例	中度组 46例	重度组 27例	检验统 计量	P值	轻度组 131例	中度组 45例	重度组 23例	检验统 计量	P值
男性[例(%)]	62(49.2)	24(52.2)	19(70.4)	4.004 <sup>a</sup>	0.135	69(52.7)	22(48.9)	14(60.7)	0.878 <sup>a</sup>	0.645
年龄[M(QR),岁]	59.0(16.0)	71.0(16.5)	76.5(10.5)*	26.575	<0.01	66.0(16.0)	62.0(7.5)	54.0(21.0)	5.865	0.053
高血压病史[例 (%)]	67(53.2)	28(60.9)	18(66.7)	2.056 <sup>a</sup>	0.358	74(56.5)	28(62.2)	11(47.8)	1.299 <sup>a</sup>	0.522
糖尿病病史[例 (%)]	25(19.8)	11(23.9)	7(25.9)	0.674 <sup>a</sup>	0.714	29(22.1)	9(20.0)	5(21.7)	0.092 <sup>a</sup>	0.955
吸烟史[例(%)]	24(19.0)	10(21.7)	6(22.2)	0.240 <sup>a</sup>	0.887	33(25.2)	6(13.3)	1(4.3)	8.267 <sup>a</sup>	0.016
饮酒史[例(%)]	14(11.1)	4(8.7)	4(14.8)	0.634 <sup>a</sup>	0.728	13(9.9)	7(15.6)	2(8.7)	1.150 <sup>a</sup>	0.563
总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	4.12±1.05	4.11±1.11	4.00±1.13	0.029 <sup>b</sup>	0.972	4.02±1.06	4.43±0.95	3.95±1.28	2.808 <sup>b</sup>	0.063
甘油三酯 [M(QR),mmol/L]	1.13(0.70)	1.08(0.77)	0.92(0.68)	0.656	0.720	1.09(0.66)	1.26(0.94)	1.04(0.80)	3.230	0.199
高密度脂蛋白 [M(QR),mmol/L]	1.28(0.44)	1.24(0.50)	1.23(0.41)	0.042	0.979	1.27(0.44)	1.33(0.41)	1.15(0.38)	2.772	0.250
低密度脂蛋白 [M(QR),mmol/L]	2.51(1.39)	2.29(1.27)	2.28(1.40)	0.332	0.847	2.24(1.76)	2.92(1.24) <sup>#</sup>	2.50(1.82)	8.402	0.015
小而密低密度脂 蛋白 [M(QR),mmol/L]	0.58(0.45)	0.49(0.46)	0.54(0.32)	2.387	0.303	0.52(0.40)	0.65(0.47)	0.52(0.52)	2.482	0.289
同型半胱氨酸 [M(QR),umol/L]	11.4(5.9)	12.8(5.7)	12.6(5.8)	3.909	0.142	11.7(6.1)	10.8(4.5)	14.4(6.8)	4.808	0.090
SDNN	123.5(54.0)	125.0(42.5)	117.0(44.0)	2.976	0.226	127.0(48.0)	121.0(55.5)	108.0(49.0)	4.426	0.109

chinaXiv:202209.00117v1

[M(QR), ms]										
SDANN	107.5(46.3)	108.0(37.5)	106.0(52.0)	1.185	0.553	108.0(42.0)	98.0(39.5)	105.0(54.0)	3.723	0.155
[M(QR), ms]										
SDNNindex	49.0(26.3)	49.5(29.5)	48.0(32.0)	0.016	0.992	51.0(26.0)	50.0(27.0)	47.0(38.0)	0.588	0.745
[M(QR), ms]										
rMMSD	56.5(37.8)	37.5(29.0)	35.0(28.0)*	25.651	<0.01	44.0(38.0)	52.0(30.5)	45.0(39.0)	0.423	0.809
[M(QR), ms]										
PNN50	6.0(13.0)	5.5(15.0)	5.0(7.0)	5.489	0.064	6.0(12.0)	6.0(11.5)	5.0(19.0)	0.317	0.853
[M(QR), %]										
TP	1830.2	1812.6	1387.5	10.790	0.005	1796.4	1769.0	1710.6	0.961	0.618
[M(QR), ms <sup>2</sup> ]	(1767.2)	(1876.7)	(963.1)*			(1786.6)	(1441.1)	(828.0)		
LF	298.1	279.5	258.6	2.575	0.276	289.0	325.9	231.5	0.780	0.677
[M(QR), ms <sup>2</sup> ]	(366.0)	(344.0)	(224.7)			(326.4)	(375.7)	(193.5)		
HF	131.6	129.3	126.5	2.465	0.292	128.6	168.1	99.0	2.649	0.266
[M(QR), ms <sup>2</sup> ]	(188.8)	(121.8)	(160.6)			(168.2)	(183.2)	(100.2)		
LF/HF	2.1(1.2)	2.2(1.5)	2.1(1.4)	0.618	0.734	2.1(1.2)	2.2(1.5)	2.1(1.4)	3.362	0.186
[M(QR)]										

注：EPVS=扩大的血管周围间隙，BG=基底节区，CS=半卵圆中心。NN=Normal-Normal，SDANN=目标区间内每5分钟NN间隔均值的标准差，SDNN=各NN间隔的标准差，rMMSD=目标区间内NN间隔连续差的均方根，SDNNindex=目标区间内每5分钟NN间隔标准差的平均值，PNN50=大于50ms的相邻NN间隔的百分比，TP=总功率，LF=低频功率，HF=高频功率，LF/HF=LF与HF的比值。与轻度BG-EPVS组比，\* $P<0.05$ ；与轻度CS-EPVS组比， $^aP<0.05$ 。 $^a$ 为 $\chi^2$ 值， $^b$ 为 $F$ 值，余检验统计量为 $H$ 值。

2.2 HRV与EPVS的关系 对在表1单因素分析中有统计学差异的HRV指标进行多元Logistic回归分析，自变量：rMMSD和TP，赋值=实测值；因变量：BG-EPVS严重程度，赋值：轻度BG-EPVS=1，中度BG-EPVS=2，重度BG-EPVS=3，以轻度BG-EPVS为参考组别，校正年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史等可影响HRV和（或）BG-EPVS的混杂因素，结果提示，rMMSD是BG-EPVS严重程度的独立影响因素（ $P=0.002$ ），见表2。HRV参数与BG-EPVS严重程度的Spearman相关分析显示，rMMSD、PNN50及TP与BG-EPVS严重程度负相关（ $P<0.05$ ），见表3。

表 2 HRV 参数与 BG-EPVS 严重程度的多元 Logistic 回归分析  
Table 2 Multiple logistic regression analysis of HRV parameters and BG-EPVS severity

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
rMMSD <sup>c</sup>	-0.017	0.0059	8.792	0.002 <sup>d</sup>	0.983	0.972~0.994
TP <sup>c</sup>	<0.001	<0.0001	0.026	0.872 <sup>d</sup>	1.000	1.000~1.000

注：<sup>c</sup>为以轻度BG-EPVS组为参考组别；<sup>d</sup>为校正年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史。

表 3 HRV参数与BG-EPVS严重程度Spearman相关性分析  
Table 3 Correlation analysis between HRV parameters and BG-EPVS severity

变量	<i>r<sub>s</sub></i> 值	<i>P</i> 值
SDNN	-0.070	0.329
SDANNindex	-0.024	0.734
SDNNindex	-0.007	0.923
rMMSD	-0.357	<0.01
PNN50	-0.153	0.031
TP	-0.169	0.017
LF	-0.094	0.185
HF	-0.111	0.119
LF/HF	0.056	0.435



2.3 EPVS优势模型间一般资料、HRV参数、EPVS严重程度比较 3组EPVS优势模型间性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、小而密低密度脂蛋白、同型半胱氨酸、SDNN、SDANNindex、PNN50、TP、LF、HF比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。3组模型间SDNNindex、rMMSD、LF/HF、BG-EPVS严重程度、CS-EPVS严重程度比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 相较于模型2 (BG=CS)、模型3 (BG<CS), 模型1 (BG>CS)的rMMSD有更低的趋势 ( $P<0.05$ ), 见表4。

表 4 EPVS优势模型一般资料、HRV参数、EPVS严重程度的比较

Table 4 Comparison of general data, HRV parameters and EPVS severity of EPVS advantage model

项目	EPVS优势模型				P值
	BG>CS 119例	BG=CS 20例	BG<CS 60例	检验统计 量	
男性[例(%)]	65(54.6)	8(40.0)	32(53.3)	1.480 <sup>e</sup>	0.477
年龄[M(QR), 岁]	67.0(18.0)	61.5(14.8)	60.5(18.5)	3.768	0.152
高血压病史[例(%)]	65(54.6)	10(50.0)	38(63.3)	1.651 <sup>e</sup>	0.438
糖尿病病史[例(%)]	27(22.7)	4(20.0)	12(20.0)	0.206 <sup>e</sup>	0.902
吸烟史[例(%)]	26(21.8)	3(15.0)	11(18.3)	0.689 <sup>e</sup>	0.709
饮酒史[例(%)]	10(8.4)	4(20.0)	8(13.3)	2.570 <sup>e</sup>	0.277
总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.00 $\pm$ 1.10	4.13 $\pm$ 0.98	4.30 $\pm$ 1.02	1.557 <sup>f</sup>	0.213
甘油三酯 [M(QR), mmol/L]	1.07(0.67)	1.13(0.57)	1.25(0.93)	5.685	0.058
高密度脂蛋白 [M(QR), mmol/L]	1.23(0.46)	1.37(0.58)	1.28(0.41)	2.326	0.312
低密度脂蛋白 [M(QR), mmol/L]	2.30(1.31)	2.27(1.42)	2.69(1.23)	5.445	0.066
小而密低密度脂蛋白 [M(QR), mmol/L]	0.52(0.40)	0.59(0.48)	0.57(0.46)	1.093	0.579
同型半胱氨酸 [M(QR), umol/L]	12.1(6.8)	12.4(6.2)	11.1(4.9)	1.423	0.491
SDNN [M(QR), ms]	118.0(56.0)	130.0(31.8)	130.0(54.8)	2.776	0.250
SDANN [M(QR), ms]	118.0(56.1)	110.0(34.3)	104.5(43.0)	0.039	0.981
SDNNindex [M(QR), ms]	48.0(25.0)	52.5(26.8)	54.5(29.8)	6.132	0.047
rMMSD [M(QR), ms]	41.0(25.0) <sup>▲▲</sup>	58.5(51.8)	65.5(49.3)	14.128	0.001
PNN50 [M(QR), %]	6.0(11.0)	4.0(9.8)	12.0(14.8)	2.891	0.236
TP [M(QR), ms <sup>2</sup> ]	1728.4(1340.7)	2021.3(1962.5)	1907.1(1863.9)	3.516	0.172
LF [M(QR), ms <sup>2</sup> ]	275.5(302.1)	267.8(572.9)	295.9(372.9)	1.228	0.541
HF [M(QR), ms <sup>2</sup> ]	137.5(152.0)	127.0(138.9)	122.3(191.5)	0.093	0.955
LF/HF [M(QR)]	2.0(1.2)	2.8(1.3)	2.3(1.5)	6.552	0.038
BG-EPVS (轻/中/重)	63/32/24	17/3/0	46/11/3	20.090 <sup>e</sup>	<0.01
CS-EPVS (轻/中/重)	85/21/13	15/4/1	31/20/9	8.447 <sup>e</sup>	0.029

注：与模型2相比，<sup>▲</sup> $P<0.05$ ；与模型3相比，<sup>△</sup> $P<0.05$ 。<sup>e</sup>为 $\chi^2$ 值，<sup>f</sup>为F值，余检验统计量为

H值。

2.4 HRV与EPVS优势模型的关系 对在表4单因素分析中有统计学差异的HRV指标进行多元Logistic回归分析，自变量：SDNNindex、rMMSD和LF/HF，赋值=实测值；因变量：EPVS优势模型，赋值：模型1=1，模型2=2，模型3=3，以模型1为参考组别，校正年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史等混杂因素后结果显示，rMMSD是3组优势模型的独立影响因素（ $P=0.003$ ），见表5。HRV参数与EPVS优势模型的Spearman相关分析显示，SDNNindex、rMMSD与EPVS优势模型呈正相关（ $P<0.05$ ），见表6。

表 5 HRV参数与EPVS优势模型的多元Logistic回归分析  
Table 5 Multiple logistic regression analysis of HRV parameters and EPVS advantage model

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
SDNNindex <sup>h</sup>	-0.002	0.0079	0.096	0.757 <sup>k</sup>	0.998	0.982-1.013
rMMSD <sup>h</sup>	0.016	0.0055	8.902	0.003 <sup>k</sup>	1.017	1.006-1.028
LF/HF <sup>h</sup>	0.105	0.1080	0.940	0.332 <sup>k</sup>	1.110	0.899-1.372

注：<sup>h</sup>为以模型1为参考组别；<sup>k</sup>为校正年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史。

表 6 HRV参数与EPVS优势模型Spearman相关性分析  
Table 6 Correlation analysis between HRV parameters and EPVS advantage model

项目	<i>rs</i> 值	<i>P</i> 值
SDNN	0.089	0.212
SDANNindex	-0.001	0.987
SDNNindex	0.155	0.029
rMMSD	0.262	<0.01
PNN50	0.094	0.185
TP	0.121	0.089
LF	0.064	0.369
HF	-0.007	0.926
LF/HF	0.118	0.096

3 讨论

EPVS是CSVD的早期影像学标志物之一，被认为可能是脑老化的一种标志<sup>[3,21]</sup>。目前其相关的潜在机制在很大程度上是未知的，近期一些研究者逐渐开始关注自主神经功能与CSVD之间的关系，以动态心电图监测得到HRV数据来反映自主神经功能，取得的成果显示HRV降低与WMH及CSVD总负荷相关<sup>[13,22]</sup>。一些横断面调查研究结果提示，不同脑区的EPVS可能有不同的危险因素，年龄、腔隙、WMH与BG-EPVS具有显著相关性；CS-EPVS的形成可能与tau蛋白的沉积有关<sup>[16-17,23]</sup>。故研究HRV与不同脑区EPVS的严重程度、EPVS分布优势模型的关系，对进一步探索EPVS的发病机制有积极意义，并可对其进行早期检测及预防提供理论依据。我们以长时程动态心电图为检测手段，分析HRV与BG-EPVS、CS-EPVS严重程度及EPVS分布优势模型的关系，多元Logistic回归分析显示，在校正混杂因素后，rMMSD是BG-EPVS严重程度及EPVS优势模型的独立影响因素。Spearman相关性分析显示，rMMSD、PNN50、TP与BG-EPVS严重程度负相关。SDNNindex、rMMSD与EPVS优势模型呈正相关，即当SDNNindex、rMMSD的水平较低时，此时BG-EPVS负荷相比CS-EPVS负荷可能更重。象征自主神经整体活性的SDNNindex、TP及象征迷走神经活性的PNN50、rMMSD是HRV的主要参数<sup>[24]</sup>。因此本研究的结果提示BG-EPVS严重程度与副交感神经活性下降有关，且此时更可能出现BG-EPVS负荷较CS-EPVS负荷高。本研究的结果与Moon等的研究结果类似，该研究探讨了阻塞性呼吸睡眠暂停患者HRV与CSVD之间的关系，发现HRV下降与CSVD的发生和发展存在着明显的相关性<sup>[25]</sup>，另有一项研究对60岁以上的阻塞性呼吸睡眠暂停患者进行HRV与CSVD总负荷评分的分析，结果显示夜间HRV与CSVD总负荷评分呈显著的负相关<sup>[13]</sup>，另一项两样本孟德尔随机化分析报告，HRV下降与CSVD风险增加有关<sup>[14]</sup>，这为本项研究进一步提供了理论方面的支持。然而矛盾的是，Yamaguchi等的一项基于社区居民并通过动态血压检测夜间HRV的研究显示，HRV升高是老年人CSVD进展的危险因子<sup>[26]</sup>，其它一项在社区患者中进行的纵向研究也未能发现动态血压检测的

chinaXiv:202209.00117v1

HRV和WMH之间的联系<sup>[27]</sup>。这与本研究得到的结论不同，原因可能与HRV检测的方法或时段不同有关。

目前对于自主神经功能障碍特别是副交感神经活性降低与EPVS发生发展的关联机制尚不清晰，可能的原因有：（1）由于副交感神经活动减少，交感神经-副交感神经系统失衡，导致心脏功能的异常，导致血压、心率及血流动力学、血液流变学等的异常<sup>[19]</sup>，而血管周围间隙的代谢废物清除作用是通过微血管的搏动来实现的，当血压或血流动力学改变时，可导致微血管的振幅改变，使血管周围间隙净流量减少，代谢废物的清除减少，进而可能导致EPVS的形成<sup>[28-29]</sup>。（2）自主神经系统可调节心输出量及脑中毛细血管的直径<sup>[30-31]</sup>，以维持脑血流量平稳，当其紊乱时，脑血管自我调节受损，可能造成全脑的低血流灌注，且基底节区域的血管结构缺乏吻合，更可能引起局部缺血、缺氧，随之可引发氧化应激，激活炎症级联反应，导致血脑屏障完整性破坏、胶质细胞和神经元细胞损伤<sup>[32]</sup>。另有研究发现交感神经兴奋性增高或副交感神经活性降低与血管壁搏动增加有关，这可能会对内皮细胞造成机械应力，长期可导致内皮细胞功能障碍<sup>[33]</sup>，进而可使血脑屏障疏松，此时，代谢废物、小微蛋白等流动至血管周围间隙内，若未能及时的清除，则可能促进EPVS的形成，这同样是脑小血管疾病的一个潜在的关键致病过程<sup>[34]</sup>，最近的一项研究显示，BG-EPVS而不是CS-EPVS与血脑屏障的完整性受损有关<sup>[23]</sup>，这可能为揭示HRV降低与BG-EPVS严重程度相关而与CS-EPVS无关提供一个可能的解释。此外，当血管内漏出的成分在血管周围间隙内蓄积时可对血管周围组织造成损伤，导致总脑组织体积的减少，由于血管周围间隙靠近脑实质，这些区域的萎缩可能导致血管周围空间扩大，形成EPVS<sup>[35-36]</sup>。（3）中枢神经系统的胆碱能抗炎系统活性会随迷走神经活动的减少而降低<sup>[37-38]</sup>，这可使体内炎性因子增多，血管内皮被破坏，导致神经血管单元损伤及血脑屏障的异常<sup>[39-40]</sup>，由此会产生一个血管内皮损伤-血脑屏障受损-血管内物质漏出、蓄积的恶性过程，导致EPVS的进展。由于自主神经功能障碍、炎症、血管网状内皮系统受损等几者之间存在着复杂多样的交互传导关系，不能完全排除了上述的多种机制共同参与导致了EPVS产生、发展的可能性。目前有关HRV水平下降及其和脑血管疾病之间的相互关系还没有很充分的明确，一些观察性的研究报道，脑血管病变可能也可以直接导致自主神经功能的失调<sup>[41-42]</sup>。

本研究纳入人群仅限于住院人群，不能排除选择偏差，因此将本研究的发现推断到社区群体时应该谨慎。本研究是横断面的，因此需要进一步的大样本纵向研究来探讨HRV和EPVS之间的因果关系；研究对象HRV的监测是在住院期间进行的，可能不能反映日常生活中的HRV，这些是本研究的一些不足之处。

综上所述，rMMSD的下降是BG-EPVS负荷加重及BG>CS-EPVS负荷优势模型的独立影响因素，提示自主神经功能障碍可能参与BG-EPVS发生、发展的病理生理学机制。本研究可为探索EPVS早期生物标志物提供一定的理论支持。对于HRV改变但无自主神经障碍症状的病人，可给予积极的干预以减缓EPVS的出现或进展。

**作者贡献：**周东杨进行实验设计，负责病例资料的收集与整理，进行统计分析，并撰写论文初稿；陈静参与实验设计，并为研究课题提供资金支持；路畅协助进行数据收集与整理；白宏英对研究活动的整体规划和执行进行监督与领导。

## [参考文献]

- [1] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [2] Caunca MR, De Leon-Benedetti A, Latour L, et al. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:145. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00145.
- [3] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5):483-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- [4] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10):2347-2362. DOI: 10.1007/s00415-018-9077-3.
- [5] Jie W, Lin G, Liu Z, et al. The Relationship Between Enlarged Perivascular Spaces and Cognitive Function: A Meta-Analysis of Observational Studies[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:715. DOI: 10.3389/fphar.2020.00715.
- [6] Paradise M, Crawford JD, Lam B, et al. Association of Dilated Perivascular Spaces With Cognitive Decline and Incident Dementia. [J]*Neurology*. 2021. 96(11): e1501-e1511. DOI:10.1212/WNL.00000000000011537
- [7] Shi Y, Xiang Y, Yang Y, et al. Depression after minor stroke: Prevalence and predictors[J]. *J Psychosom Res*, 2015, 79(2):143-147. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.012.
- [8] Zhang Y, Wang C, Sun C, et al. Neural complexity in patients with poststroke depression: A resting EEG study[J]. *J Affect Disord*, 2015, 188:310-318. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.017.
- [9] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3):376-381. DOI: 10.1111/ijss.12054.
- [10] Boulouis G, Charidimou A, Pasi M, et al. Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: Comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380:64-67. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.015.

- [11] Sluyter JD, Camargo CA Jr, Lowe A, et al. Pulse rate variability predicts atrial fibrillation and cerebrovascular events in a large, population-based cohort[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 275:83-88. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.026.
- [12] Tang S, Xiong L, Fan Y, et al. Stroke Outcome Prediction by Blood Pressure Variability, Heart Rate Variability, and Baroreflex Sensitivity[J]. *Stroke*, 2020, 51(4):1317-1320. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027981.
- [13] Del Brutto OH, Mera RM, Costa AF, et al. Effect of Heart Rate Variability on the Association Between the Apnea-Hypopnea Index and Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Stroke*, 2019, 50(9):2486-2491. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026095.
- [14] Tian D, Zhang L, Zhuang Z, et al. A two-sample Mendelian randomization analysis of heart rate variability and cerebral small vessel disease[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(8):1608-1614. DOI: 10.1111/jch.14316.
- [15] YAKUSHIJI Y, CHARIDIMOU A, HARA M, et al. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: the Kashima scan study[J]. *Neurology*, 2014,83(23):2116-2123. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001054
- [16] Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy[J]. *Neurology*, 2017, 88(12):1157-1164. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003746.
- [17] Lau KK, Li L, Lovelock CE, et al. Clinical Correlates, Ethnic Differences, and Prognostic Implications of Perivascular Spaces in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(6):1470-1477. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016694.
- [18] CHARIDIMOU A, JAUNMUKTANE Z, BARON J C, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy?[J]. *Neurology*, 2014,82(1):57-62. DOI: 10.1212/01.wnl.0000438225.02729.04
- [19] 白梅, 袁志明, 张璞. 高血压患者心率增快与自主神经功能的关系[J]. *临床心电学杂志*, 2021, 30(5):356-358. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0272.2021.05.011.
- [20] HUO Y, HUANG S, LI R, et al. Elevated hemoglobin is independently associated with enlarged perivascular spaces in the central semiovale[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):2820. DOI: 10.1038/s41598-021-82327-9
- [21] Groeschel S, Chong WK, Surtees R, et al. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature[J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(10):745-754. DOI: 10.1007/s00234-006-0112-1.
- [22] Del Brutto OH, Mera RM, Peñaherrera E. The role of nighttime heart rate variability to detect white matter hyperintensities of presumed vascular origin in community-dwelling older adults[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(9):NP22-NP23. DOI: 10.1177/1747493018806172.
- [23] Wang ML, Yu MM, Wei XE, et al. Association of enlarged perivascular spaces with A $\beta$  and tau deposition in cognitively normal older population[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 100:32-38. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.12.014.
- [24] Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2014, 113(1):210-220. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.024.
- [25] Moon J, Choi KH, Park JH, et al. Sympathetic Overactivity Based on Heart-Rate Variability in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Cerebral Small-Vessel Disease[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(3):310-319. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.3.310.
- [26] Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, et al. Impact of nocturnal heart rate variability on cerebral small-vessel disease progression: a longitudinal study in community-dwelling elderly Japanese[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(8):564-569. DOI: 10.1038/hr.2015.38.
- [27] Nakanishi K, Jin Z, Homma S, et al. Association Between Heart Rate and Subclinical Cerebrovascular Disease in the Elderly[J]. *Stroke*, 2018, 49(2):319-324. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019355.
- [28] Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging[J]. *Radiographics*, 2007, 27(4):1071-1086. DOI: 10.1148/rg.274065722.
- [29] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4878. DOI: 10.1038/s41467-018-07318-3.
- [30] Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes[J]. *Nature*, 2006, 443(7112):700-704. DOI: 10.1038/nature05193.
- [31] Krueger M, Bechmann I. CNS pericytes: concepts, misconceptions, and a way out[J]. *Glia*, 2010, 58(1):1-10. DOI: 10.1002/glia.20898.
- [32] Chen HL, Lu CH, Lin HC, et al. White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2015, 38(3):361-370. DOI: 10.5665/sleep.4490.
- [33] Tessier A, Sibon I, Poli M, et al. Resting Heart Rate Predicts Depression and Cognition Early after Ischemic Stroke: A Pilot Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10):2435-2441. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.040.
- [34] Li Y, Li M, Zhang X, et al. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden[J]. *J Neurol*, 2017, 264(7):1474-1481. DOI: 10.1007/s00415-017-8550-8.
- [35] Zhang X, Ding L, Yang L, et al. Brain Atrophy Correlates with Severe Enlarged Perivascular Spaces in Basal Ganglia among Lacunar Stroke Patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0149593. DOI: 10.1371/journal.pone.0149593.
- [36] Ma Y, Yilmaz P, Bos D, et al. Blood Pressure Variation and Subclinical Brain Disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2387-2399. DOI:



10.1016/j.jacc.2020.03.043.

- [37] Parada E, Egea J, Buendia I, et al. The microglial  $\alpha 7$ -acetylcholine nicotinic receptor is a key element in promoting neuroprotection by inducing heme oxygenase-1 via nuclear factor erythroid-2-related factor 2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(11):1135-1148. DOI: 10.1089/ars.2012.4671.
- [38] Revathikumar P, Bergqvist F, Gopalakrishnan S, et al. Immunomodulatory effects of nicotine on interleukin 1 $\beta$  activated human astrocytes and the role of cyclooxygenase 2 in the underlying mechanism[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):256. DOI: 10.1186/s12974-016-0725-1.
- [39] Abbott NJ, Rönnebeck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(1):41-53. DOI: 10.1038/nrn1824.
- [40] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12):1711-1722. DOI: 10.1177/0963689718795148.
- [41] Dorrance AM, Fink G. Effects of Stroke on the Autonomic Nervous System[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(3):1241-1263. DOI: 10.1002/cphy.c140016.
- [42] Constantinescu V, Arsenescu-Georgescu C, Matei D, et al. Heart rate variability analysis and cardiac dysautonomia in ischemic stroke patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 186:105528. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105528.